I.

Über Campherderivate mit Seitenketten

II.

Campholsäurementhylester

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde vorgelegt
der hohen philosophischen Fakultät der Universität Basel

von

Hans Burckhardt

aus Basel.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

BASEL
Buchdruckerei Emil Birkhäuser & Cie.
1921.

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Rupe* und Dr. *Fr. Fichter*.

Basel, den 31. Mai 1921.

Prof. Dr. **H. Mohrmann,**
Dekan.

DEM ANDENKEN
MEINES LIEBEN VATERS GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548211_0267

Einleitung.

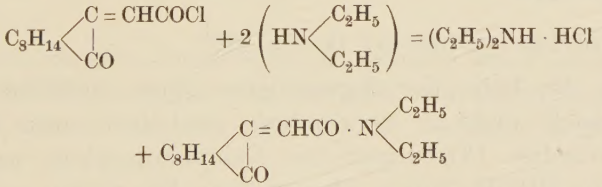
I.

In den letzten Jahren wurden im hiesigen Laboratorium mehrere stickstoffhaltige Campherderivate dargestellt, die mehr vom Standpunkt der Pharmakologie von Interesse sind als vom chemisch-theoretischen. Dasselbe gilt von den im ersten Teil der vorliegenden Arbeit neu dargestellten und beschriebenen Diäthylamiden.

Zu deren Herstellung kamen drei Methoden zur Anwendung:

1. Pyridinmethode.
2. Kaliumacetatmethode.
3. Überschuss an sekundärem Amin.

Der Gedanke war, dass durch Pyridin, Kaliumacetat oder ein zweites Molekül Diäthylamin bei der Kondensation die entstehende Salzsäure gebunden werden soll in Form von salzsauren Salzen, z. B.



Die beiden ersten Methoden mussten fallen gelassen werden, und zwar aus folgenden Gründen:

Bei Methode 1) war es unmöglich, das Pyridin vollständig zu entfernen, obschon dieses eigentlich hätte durch Schütteln mit Salzsäure in das Chlorhydrat übergehen sollen. Aber auch nach mehrmaliger Destillation des Kondensationsproduktes im Vakuum machte sich das Pyridin immer noch durch seinen Geruch bemerkbar, sowie durch eine intensive Gelbfärbung des Diäthylamids.

Die Methode 2) konnte nicht weiter verwendet werden wegen der allzu schlechten Ausbeute.

Die dritte endlich scheint auf den ersten Blick sehr kostspielig; allein dies ist nicht der Fall, da das für die Bindung der Salzsäure notwendige Molekül Diäthylamin regeneriert werden kann.

II.

In Anlehnung an die Arbeiten von *P. Läuger*[1]) wurde versucht, Ester der Camphoryliden- und Camphorylessigsäure nach dem Verfahren von *Bouveault-Blanc* zu reduzieren. Dabei fand der von *Läuger* aufgestellte Satz seine Bestätigung, dass die Reduktion abhängig ist vom Grade der Verseifbarkeit der einzelnen Ester.

Es hat sich gezeigt, dass man zum gleichen Produkt kommt, ob nun Ester der ungesättigten oder der hydrierten Säure reduziert werden, wie dies aus der Gegenüberstellung der betreffenden Schmelzpunkte der „Glykole", wie wir diese Verbindungen nennen wollen, hervorgeht.

Glykol durch Reduktion der ungesättigten Säure erhalten: Smp. 83°—83,5°.

Glykol durch Reduktion der hydrierten Säure erhalten: Smp. 83°—84°.

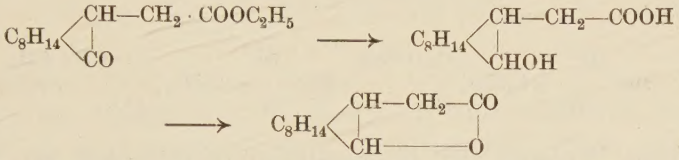
Mischschmelzpunkt der beiden: 83°.

Dass der Ester der ungesättigten Säure zunächst hydriert wird, braucht nicht zu verwundern, wird doch sogar die sonst sehr beständige CO-Gruppe des Camphermoleküls angegriffen und in die CHOH-Gruppe übergeführt. Wir haben es hier mit einem ähnlichen Fall wie bei der Reduktion des Oxymethylencamphers mit Natrium und Alkohol zum Camphylglycol zu tun[2]).

[1]) Diss. Basel 1919.

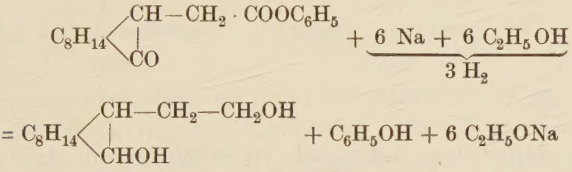
[2]) D. R. P. No. 123 909, Höchster Farbwerke.

Was theoretisch interessant gewesen wäre, leider aber nicht erreicht werden konnte, ist folgender Reaktionsverlauf:

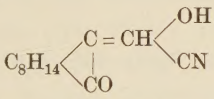


Es war aber nie möglich, die Stufe mit der Carboxylgruppe zu erhalten; immer trat Verseifung ein unter gleichzeitiger Reduktion der Carboxylgruppe zu $-CH_2OH$.

Für den tatsächlichen Reduktionsverlauf wäre folgende Gleichung zu geben:



Es war geplant, Derivate dieses Glykols darzustellen; leider musste aber darauf verzichtet werden wegen der schweren Zugänglichkeit des Materials und der schlechten Ausbeuten. So ist es u. a. nicht möglich, das Cyanhydrin



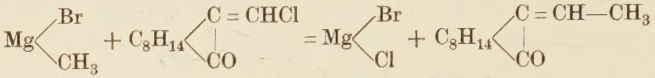
in grösseren Mengen darzustellen als jeweilen aus Portionen von 10 gr Oxymethylencampher, was natürlich sehr zeitraubend wirkt. Aus allen diesen Gründen mussten die Versuche abgebrochen werden.

III.

In seiner Arbeit über Methylencampheressigsäure gelangte *E. Burckhardt*[1]), als er versuchte, diese Säure zu destillieren, zum Methylmethylencampher:

[1]) Diss. Basel 1916, Ber. **49**, 2547 (1916).

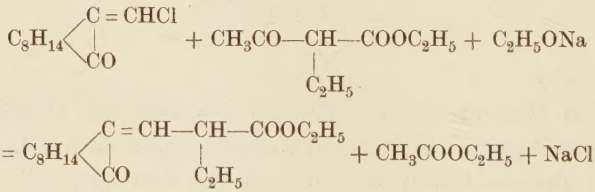
Dieser wurde schon von *M. Iselin*[1]) aus Methylencampherchlorid und Magnesiummethylbromid (*Grignard*'sches Salz) dargestellt:



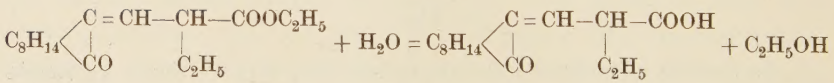
Beim Vergleich der physikalischen Konstanten der beiden Methylmethylencampher ergaben sich beträchtliche Differenzen, wie die folgende Zusammenstellung lehrt:

	E. Burckhardt	*Iselin*
Sdp.	10/101—102°	12/109—110°
F. P.	20—21°	28—29°
	gewöhnlich flüssig	gewöhnlich fest
d_4^{20}	0,8870	0,8841
$[\alpha]_D$	203,4°	178,58°

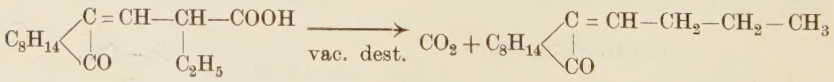
Es war daher von Interesse, zu erfahren, ob dies auch bei andern Homologen der Fall sei. Zu diesem Zwecke wurden zwei weitere Methylencampherderivate nach der durch die folgenden Gleichungen skizzierten Methode dargestellt und auf ihre physikalischen Konstanten hin untersucht. Das eine gehört der aliphatischen, das andere der aromatischen Reihe an.



I.



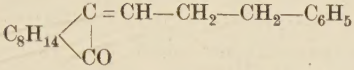
II.



III.

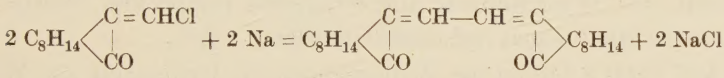
[1]) Diss. Basel 1916, Ber. **49**, 25 (1916).

Analog lässt sich die Bildung des Phenyläthylmethylencamphers



formulieren.

Bei der Destillation des Esters (I) hinterbleibt im Kolben immer ein dunkelbraunes Harz. Versetzt man dieses mit Eisessig, so bilden sich leuchtend gelbe Körner. Diese, aus demselben Lösungsmittel heiss umkristallisiert, schmelzen als gelbe Nadeln bei 282°. — Nun hat *A. Akermann*[1]) mit Hilfe der *Wurtz-Fittig*schen Synthese aus 2 Mol. Methylencampherchlorid und Natrium einen gelben Körper erhalten, der denselben Schmelzpunkt besitzt:

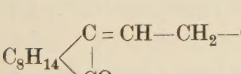
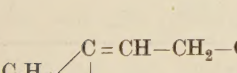


Es muss daher angenommen werden, dass neben der Bildung des Esters Methylencampherchlorid mit Natriumalkoholat in Reaktion tritt und gelbes Dicamphoäthandien entsteht. Dadurch erklären sich auch die nicht besonders guten Ausbeuten an Ester.

Wenn auch die durch die Gleichungen I, II und III skizzierte Darstellungsmethode etwas weitschweifig ist, so muss anderseits betont werden, dass man auf diese Weise Körper erhält, die an chemischer Reinheit nichts zu wünschen übrig lassen.

Auffallen muss, dass sich weder die Methylencampheressigsäure, noch die -äthylessigsäure und -benzylessigsäure ohne CO_2-Abspaltung destillieren lassen, während die Methylencampher-carbonsäure (Camphorylidenessigsäure) unverändert unter 11,5 mm Druck bei 185,5°—187° übergeht.

Um den Vergleich der physikalischen Konstanten zu erleichtern, seien die *Iselin*'schen Daten beigefügt.

		Iselin	*H. Burckhardt*
	Sdp.	12/130—131°	12/130—131°
	d_4^{20}	0,9380	0,9389
	$[\alpha]_D$	161,9°	94,5°
	Sdp.	13,5/208—210°	12/204—206°
	d_4^{20}	1,0094	1,0104
	$[\alpha]_D$	127,9°	126,9°

[1]) Diss. Basel, 1919, Helv. **2**, 228 (1919).

Stimmen die Werte für Siedepunkt und spezifisches Gewicht noch sehr gut überein, so kann dies bei den Resultaten der Polarisation nur vom Phenyläthylmethylencampher gesagt werden. Beim Propylmethylencampher sind die *Iselin*'schen Zahlen bedeutend höher als diejenigen der vorliegenden Arbeit.

Wo der Grund hiezu liegt, ist schwer zu sagen. Es ist möglich, dass entweder der Propylmethylencampher von *Iselin* doch nicht vollkommen chlorfrei war oder dass er bei der Entchlorung durch Destillation über Natrium[1]) derartige Veränderungen erlitten hat, dass dadurch die optische Drehung beeinflusst wurde.

Aus Tafel 1 ist zu ersehen, dass die Rotationsdispersion der beiden Methylencampherderivate normal ist, denn die über dem Quadrat der Wellenlängen aufgetragenen reziproken Werte der Drehungswinkel liegen auf einer Geraden.

Auf Tafel 2 bilden die Wellenlängen die Ordinaten, die Werte der spezifischen Drehung die Abszissen. Die daraus resultierende Kurve darf als normal angesprochen werden.

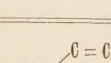
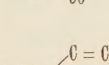
Die „charakteristische Wellenlänge" λ_α beträgt beim

Propylmethylencampher . . . 591,3 $\mu\mu$

Phenyläthylmethylencampher . 589,7 $\mu\mu$

Die Verschiebungen nach dem ultraroten Teil des Spektrums sind derart gering, dass die untersuchten Körper als normal dispergierend bezeichnet werden können.

Die vergleichenden optischen Untersuchungen an weiteren Derivaten des Methylencamphers werden fortgesetzt.

In Substanz	$[\alpha]_C^{20}$	$[\alpha]_D^{20}$	$[\alpha]_{Hg}^{20}$	$[\alpha]_F^{20}$	$[M]_D^{20}$	$\frac{[\alpha]_F}{[\alpha]_C}$	λ_α	λ_0^2	
C_8H_{14} 	71,61	94,58	117,13	168,54	195,00	2,35	591,3	0,09284	B
	124,51	161,95	200,07	285,83	333,9	2,30	—	—	I
C_8H_{14} 	95,81	126,92	157,35	226,66	340,38	2,36	589,7	0,09412	B
	96,61	127,99	157,97	225,20	342,9	2,33	—	—	I

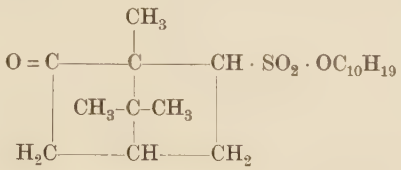
B = Messungen von *H. Burckhardt.*
I = „ „ *M. Iselin.*

[1]) l. c. S. 44.

IV.

Der Campholsäurementhylester wurde dargestellt, weil sich Gelegenheit bot, zu einem optisch-aktiven Ester zu gelangen, in welchem die Säure rechts-, der Alkohol linksdrehend ist; im vorliegenden Fall wäre überdies eventuell eine anomale Rotationsdispersion zu erwarten gewesen.

Tschugaëff[1]) fand in dem von ihm dargestellten l-Menthylester der d-β-Camphersulfosäure



einen Körper von total anomaler Rotationsdispersion. Bei der graphischen Darstellung erhielt er eine Kurve, die ein Maximum im sichtbaren Teil des Spektrums in der Nähe der *E*-Linie aufwies. Der anomale Verlauf der Kurve kann nicht mit dem *Cotton*schen Phänomen[2]) erklärt werden, da wir es nicht mit einem farbigen Körper zu tun haben.

Diese Erscheinung beruht darauf, dass bei gefärbten Verbindungen das Absorptionsspektrum bis ins sichtbare Spektrum verschoben wird und somit auch in dessen Messbereich fällt.

Allein massgebend für Totalanomalie sind die beiden entgegengesetzt drehenden asymmetrischen Komplexe des Menthols und der Säure. Drehen sie im selben Sinn, so summiert sich ihre Wirkung und findet ihren Ausdruck in einer überaus steilen Kurve, wie *Tschugaëff* am l-β-Camphersulfosäure-l-menthylester gezeigt hat.

Das Phänomen, wie es hier auftritt, nennt dieser Autor „intramolekulare Dispersionsanomalie". Diese tritt ein, wenn die beiden Komponenten mit den entgegengesetzt drehenden C-Atomen in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen, das von der jeweiligen Grösse des Dispersionsquotienten $\frac{[\alpha]_F}{[\alpha]_C}$ abhängig und hier gerade günstig ist.

---

[1]) Ber. **44**, 2024 (1911).

[2]) Ann. chim. phys. [7] **8**, 347 (1896); Ber. **42**, 2244 (1909).

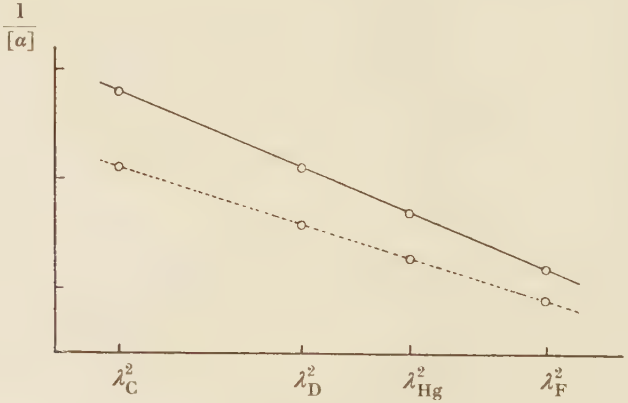
Man kann sich dies so vorstellen, dass die Dispersionskurve die Resultante der jedem Komplexe zugehörigen Rotationsdispersionskurve bildet. Verläuft die resultierende Kurve über ein Maximum oder Minimum, so hat man es mit Anomalie zu tun.

In der d-Form des (Diphenylmethyl)-acetessigesters, der von *Kägi*[1]) dargestellt wurde, besitzen wir ebenfalls einen optisch-aktiven Ester mit rechtsdrehender Säure und linksdrehendem Alkohol, der Anomalie aufweist, denn beim Auftragen von $\frac{1}{[\alpha]}$ über λ^2 erhält man eine Kurve, statt einer Geraden.

Im Hinblick auf diese Tatsache wurde der Menthylester der Campholsäure dargestellt. Es zeigte sich aber bei der optischen Untersuchung, dass dieser vollkommen normale Rotationsdispersion besitzt; denn trägt man $\frac{1}{[\alpha]}$ über λ^2 auf, so entsteht eine Gerade und keine Kurve.

Überdies ist $\lambda\, a$ nicht imaginär, und der Dispersionsquotient, der für normale optisch-aktive Substanzen einen Wert von 1,8 bis 1,9 hat, beträgt 1,91.

Dass der Campholsäurementhylester keine Dispersionsanomalie aufweist, darf uns nicht wundern; sagt doch *Tschugaëff* in der erwähnten Arbeit selbst, dass es reiner Zufall sei, wenn die absoluten Drehungswerte und Dispersionsverhältnisse so ausfallen, dass die beiden sich addierenden Kurven (von Säure und Alkohol) eine typische anomale Dispersionskurve geben.

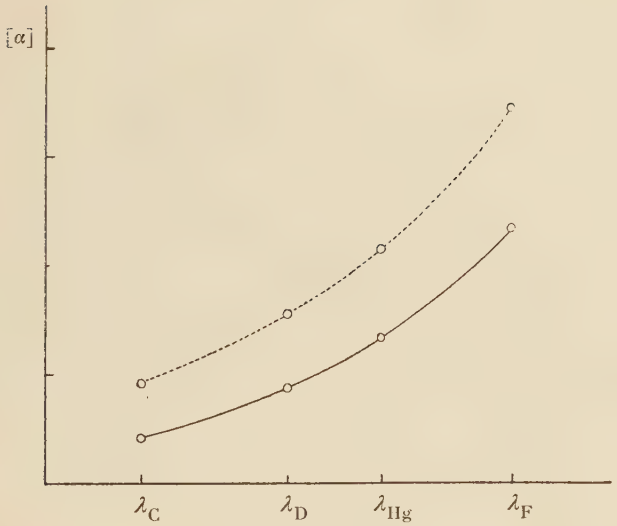


Tafel 1

——— Propylmethylencampher.

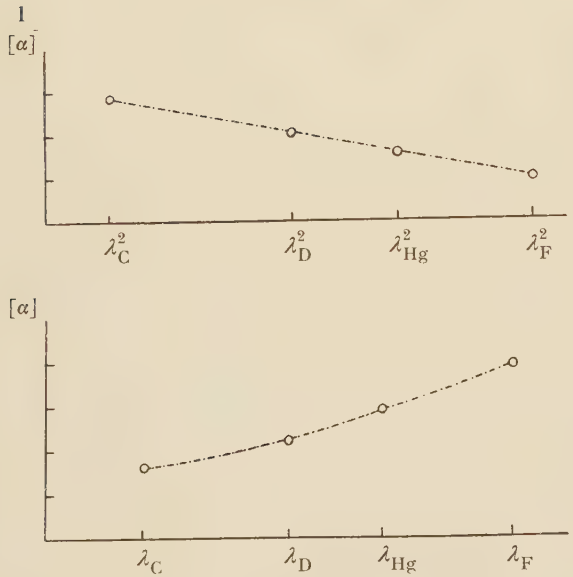
---------- Phenyläthylcampher.

[1]) Diss. Basel 1918, Ann. **420**, 41 ff, 64 ff (1919).



Tafel 2

——— Propylmethylencampher.
---------- Phenyläthylcampher.



Tafel 3

-·-·-·-·- Campholsäurementhylester.

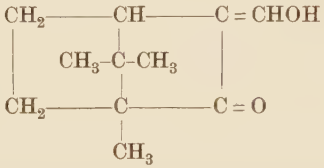
*

Experimenteller Teil.

Ausgangsprodukte.

Oxymethylencampher.

Für den weitaus grössten Teil der vorliegenden Arbeit diente der von *Claisen* dargestellte Oxymethylencampher[1])



als Ausgangsmaterial.

Er wurde dargestellt nach der von *Seiberth* verbesserten Methode, indem anstelle von Natriummetall Natriumamid zur Synthese verwendet wurde[2]).

Kussmaul machte darauf aufmerksam, dass beim Fällen des Oxymethylencamphers mit Säure nicht unbeträchtliche Mengen von Di(methylen)-campherimid entstehen (von Amidomethylencampher herrührend, der sich durch Kondensation von Oxymethylencampher mit Ammoniak gebildet hat), welche bis 25 % betragen können[3]). Es wurde daher versucht, die Bildung dieses Nebenproduktes so weit als möglich herunterzudrücken.

Im folgenden möge die abgeänderte Darstellungsweise kurz erwähnt sein.

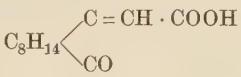
Um mit äusserst feinem Natriumamid die Synthese ausführen zu können, wurde jenes zunächst in erbsengrosse Stücke zerschlagen und darauf in einer eisernen Kugelmühle während längerer Zeit unter Benzol (auf 150 gr Amid 300 cm³ Benzol) zu einem feinen Schlamm zerrieben. Beim Zugiessen der Campher-

[1]) Ann. **281**, 323 (1894); *M. Iselin*, Diss. Basel 1916; Ber. **49**, 25 (1916).
[2]) *Seiberth*, Diss. Basel 1918, Helv. **3**, 54 (1920).
[3]) *Kussmaul*, Diss. Basel 1919, Helv. **3**, 54 (1920).

lösung in den Kolben tritt nun momentan die Reaktion ein, so dass nach fünf Stunden 400 gr Campher in den Natriumcampher übergeführt werden konnten. Die Natriumamidmenge wurde von 3 Mol. *(Seiberth)* auf 1¼ Mol. heruntergesetzt. Dadurch wird erreicht, dass fast das gesamte Amid zur Reaktion kommt, dass also beim Abdekantieren der Natriumcampherlösung nur ganz geringe Mengen Natriumamid mitgerissen werden. So wird aber die Verseifung des Amylesters erheblich vermindert und die Ausbeute verbessert. Den schädlichen Einfluss des Ammoniaks auf Oxymethylencampher zu eliminieren, ist bisher nicht gelungen (Versuche, das Ammoniak durch indifferente Gase zu vertreiben, zeitigten keinen Erfolg). Immerhin konnte festgestellt werden, dass der bei der Vakuumdestillation hinterbleibende Rückstand nur noch 5—10 % beträgt.

Durch Anlagerung von Blausäure an Oxymethylencampher und Verseifung des entstandenen Cyanhydrins gelangt man zur

Camphoryliden-3-essigsäure



Sie wurde dargestellt nach der von *Werder* angegebenen Methode[1]). Es sei hier nur eine kleine Abänderung der Methode erwähnt, die viel zum Gelingen der Darstellung des Cyanhydrins beigetragen hat.

Die zum Lösen notwendige Menge wasserfreier Blausäure wurde um die Hälfte vermindert (also auf 10 gr Oxymethylencampher 12—13 cm^3 wasserfreie Blausäure). Damit erreicht man, dass das Cyanhydrin bald nach Beendigung der Reaktion beim Erkalten als Kristallmasse erhalten werden kann und daher sehr rein ist.

Wendet man die von *Werder*[2]) angegebene Menge an, so bleibt das Cyanhydrin in Lösung; diese färbt sich jedoch sehr

---

[1]) *Werder*, Diss. Basel 1918, Helv. I, 321 (1918).

[2]) l. c.

leicht braun, wird beim Ausgiessen in Eiswasser schmierig und kann nicht mehr zum Verseifen benutzt werden.

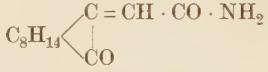
Die Kristalle des Cyanhydrins sind farblos und gehören dem rhombischen System an.

Camphoryl-3-essigsäure

wurde dargestellt durch Reduktion der Camphorylidenessigsäure sowohl mit Natriumamalgam als auch mit Wasserstoff in Gegenwart von pyrophorem Nickel[1]).

Säureamide.

1) Camphoryliden-3-essigsäureamid.

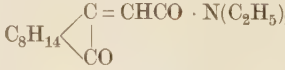


5 gr Camphorylidenessigsäurechlorid (dargestellt aus Camphorylidenessigsäure + Thionylchlorid[2]) wurden in 200 cm³ absolutem Äther gelöst und während einer Stunde unter Eiskühlung trockenes Ammoniakgas eingeleitet. Nach einigem Stehen wurde vom ausgeschiedenenen Ammoniumchlorid abgesogen und der Äther abdestilliert. Es hinterblieb eine krümelige Masse. Die Ausbeute an Rohprodukt ist quantitativ.

Das Amid ist leicht löslich in Alkohol, schwer in Äther und Benzin. Aus heissem Wasser umkristallisiert, bildet es lange, farblose Nadeln vom Smp. 152°.

Analyse: 0,1307 gr Substanz ergaben 8,17 cm³ N bei 25° und 747 mm Hg
gefunden: 6,83 % N
berechnet für $C_{12}H_{17}O_2N$ Mol.-Gew. 207,1: 6,77 % N.

2) Camphoryliden-3-essigsäurediäthylamid.



Zu 6 gr (3 Mol.) Diäthylamin, die sich in einem Kölbchen befinden, werden unter guter Eiskühlung 10 gr (1 Mol.) fein-

[1]) *Takagi*, Diss. Basel 1918, *Werder*, l. c.; Helv. **1**, 325 (1918).
[2]) *Werder*, l. c.

pulverisiertes Camphoryliden-3-essigsäurechlorid[1]) in kleinen Anteilen gegeben. Im Verlauf der Kondensation scheidet sich eine Kristallmasse von Diäthylaminchlorhydrat ab. Nachdem das Produkt eine Stunde sich selbst überlassen bleibt, wird mit Wasser versetzt und mit Äther mehrmals extrahiert und über geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt eine schwerbewegliche, gelbe Flüssigkeit, die durch Vakuumdestillation gereinigt wird.

Ölbad	Druck	Dampf	Bemerkungen
—205°	10 mm	176—184°	wenige Tropfen
205—210°	10 mm	185°	8,2 gr

Die so gereinigte Base bildet eine gelbgefärbte Flüssigkeit von öliger Konsistenz und äusserst bitterem Geschmack. Sie ist mit Wasser nicht mischbar, dagegen mit den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln. Sdp. 10 mm: 185°.

Analyse: 0,1689 gr Substanz ergaben 8,14 cm³ N bei 18° und 740 mm Hg
gefunden: 5,39 % N
berechnet für $C_{16}H_{25}O_2N$ Mol.-Gew. 263,2: 5,32 % N.

3) Camphoryliden-3-acetylharnstoff.

5,5 gr (1 Mol.) Camphorylidenessigsäurechlorid und 3 gr (2 Mol.) Harnstoff wurden fein zerrieben und innig miteinander vermischt. Das Gemenge wird in einem Erlenmeyerkölbchen mit Chlorcalciumverschluss während einer halben Stunde im Ölbad bei einer Temperatur von 150°—155° erhitzt. Bald nachdem das ganze Gemisch geschmolzen ist, was bei 135° der Fall ist, verwandelt es sich in eine steinharte, etwas rötlichgelb gefärbte Masse. Ist die Kondensation beendigt, so wird nun das Rohprodukt auf dem Wasserbad mehrmals mit Wasser behandelt,

[1]) *Werder*, l. c.

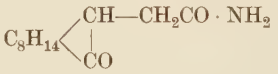
wodurch der Körper von der Gefässwand entfernt werden kann. Jetzt gibt man Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion dazu, saugt ab und wäscht mit Wasser gut nach. Ausbeute an Rohprodukt: 6 gr.

Das Kondensationsprodukt ist in Wasser unlöslich, leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, am wenigsten in kaltem Alkohol. Daher wurde die Reinigung durch Umkristallisieren aus Alkohol vorgenommen, obschon auch dabei die Verluste nicht unbedeutend sind.

In reinem Zustand bildet der Körper farblose, verästelte Kristalle vom Smp. 206°.

Analyse: 0,1766 gr Substanz ergaben 18,17 cm³ N bei 24° und 747 mm Hg
gefunden: 11,28 % N
berechnet für $C_{13}H_{18}O_3N_2$ Mol.-Gew. 250,16: 11,20 % N.

4) Camphoryl-3-essigsäureamid.



Das schon von *Kussmaul*[1]) kurz erwähnte Amid wurde nochmals dargestellt, wobei die Ausbeute verbessert werden konnte; auch wurden seine Eigenschaften näher untersucht.

In eine Lösung von 4,6 gr Säurechlorid in 300 cm³ absolutem Äther wird während einer Stunde trockenes gasförmiges Ammoniak eingeleitet. Nach einigem Stehen wird zur Trennung des ausgeschiedenen Ammoniumchlorids abgesogen und das Lösungsmittel abdestilliert. Es bleibt eine weisse, ziemlich harte Masse zurück. Ausbeute an Rohprodukt 4,0 gr = 95 %.

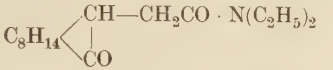
Aus heissem Wasser umkristallisiert, bildet das Amid lange Nadeln vom Smp. 103°—104°. Bringt man diese in einen Vakuumexsikkator, so zerfliessen sie; setzt man sie nachher einer Ammoniakatmosphäre aus, so werden sie wieder fest.

Das Zerfliessen der Kristalle dürfte wahrscheinlich mit einer teilweisen Zersetzung (Verlust von Ammoniak) zusammenhängen.

Analyse: 0,1769 gr Substanz ergaben 10,68 cm³ N bei 21° und 738 mm Hg
gefunden: 6,64 % N
berechnet für $C_{12}H_{19}O_2N$ Mol.-Gew. 209,1: 6,70 % N.

[1]) Diss. Basel 1919.

5) Camphoryl-3-essigsäurediäthylamid.



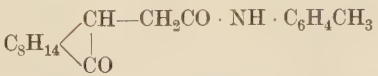
In einem Rundkölbchen (75 cm³) befinden sich 8 gr (2 Mol.) Diäthylamin. Unter Eiskühlung fügt man allmählich 11 gr (1 Mol.) frisch destilliertes, noch nicht erstarrtes Camphorylessigsäurechlorid hinzu[1]). Hauptsächlich zu Beginn der Reaktion hört man beim Zugiessen des Säurechlorids ein heftiges Zischen. Zugleich scheidet sich salzsaures Diäthylamin ab. Ist alles Säurechlorid eingetragen, so wird noch eine Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluss erwärmt. Dann wird das Kölbchen gut verschlossen und bis zum folgenden Tag stehen gelassen. Nun wird wieder mit Wasser versetzt und mit Äther gut durchgeschüttelt. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt im Vakuum destilliert.

Ölbad	Druck	Dampf	Bemerkungen
225°	13 mm	185—194°	1,4 gr
230°	13 mm	195—196°	9,3 gr
			geringer Rückstand

Das gereinigte Amid (Sdp. 13 mm: 195°—196°) stellt eine schwach gelbgefärbte, konsistente Flüssigkeit von bitterem Geschmack dar; es ist unlöslich in Wasser, löslich in den organischen Lösungsmitteln.

Analyse: 0,1842 gr Substanz ergaben 8,73 cm³ N bei 16° und 738 mm Hg
gefunden: 5,34 % N
berechnet für $C_{16}H_{27}O_2N$ Mol.-Gew. 265,23: 5,28 % N.

6) Camphoryl-3-essigsäure-p-toluidid.



Ich beschränke mich an dieser Stelle auf die Darstellungsweise und Charakterisierung des Toluidids und verweise für das

[1]) *Werder*, l. c.

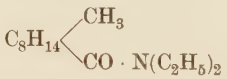
Übrige auf das Kapitel „Reduktionen", woselbst die Gründe dargelegt sind, die mich zur Darstellung dieses Körpers geführt haben.

In einem Kolben mit Rückflusskühler befindet sich eine Lösung von 2,8 gr (2 Mol.) p-Toluidin in 100 cm³ absolutem Äther. Hierzu gibt man durch einen Tropftrichter eine konzentrierte ätherische Lösung von 3 gr (1 Mol.) Camphorylessigsäurechlorid. Jeder Tropfen bewirkt sofort eine Trübung (Ausfällen eines weissen Niederschlages). Ist alles Säurechlorid zugegeben worden, so wird noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Darauf wird mit Wasser versetzt, von der ätherischen Lösung getrennt und der wässerige Auszug noch dreimal mit Äther durchgeschüttelt, mit der Hauptmenge vereinigt, mit verdünnter Salzsäure behandelt und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird die zurückbleibende Masse aus Alkohol umkristallisiert.

Das Toluidid bildet farblose Nädelchen vom Smp. 157,5°. Es ist unlöslich in Wasser; schwer löslich in Alkohol und Äther, leichter in Benzin.

Analyse: 0,3659 gr Substanz ergaben 15,66 cm³ N bei 17° und 740 mm Hg
gefunden: 4,81 % N
berechnet für $C_{19}H_{25}O_2N$ Mol.-Gew. 299,21: 4,68 % N.

7) Campholsäurediäthylamid.



Campholsäurechlorid wurde dargestellt durch Chlorierung von Campholsäure mit Phosphortrichlorid[1]).

Die Kondensationsversuche wurden nach drei Methoden durchgeführt; dabei erwies sich die letzte als die günstigste. Sie fand denn auch bei allen übrigen Versuchen Anwendung.

I. 3 gr (1½ Mol.) Diäthylamin werden in einem Erlenmeyerkölbchen mit 3,2 gr (1½ Mol.) Pyridin gemischt. Dazu gibt man tropfenweise unter Eiskühlung 5 gr (1 Mol.) Campholsäurechlorid. Die Flüssigkeit färbt sich zunächst gelb, dann braun

[1]) *Läuger*, Diss. Basel 1919.

unter Ausscheidung von salzsaurem Pyridin. Nach Zugabe der berechneten Menge Säurechlorid ist das Reaktionsgemisch zähflüssig. Nun wird mit Wasser versetzt, wobei sich ein Öl abscheidet, das spezifisch leichter ist als ersteres. Nachdem in Äther aufgenommen worden ist, wird zur Entfernung des noch vorhandenen Pyridins mit verdünnter Salzsäure (1 : 3) und nachher mit Sodalösung (20 %) neutralisiert. Nach dem Abdestillieren des über geglühtem Magnesiumsulfat getrockneten Äthers bleibt eine dunkelbraune Flüssigkeit (4,8 gr) zurück, die durch Vakuumdestillation gereinigt wird.

Bei 10 mm und 131°—132° gehen 2,2 gr Campholsäurediäthylamid über (37 %). Auch das destillierte Produkt enthält noch Spuren von Pyridin und ist gelbgefärbt. Zu diesen Übelständen kommt noch die schlechte Ausbeute, was Veranlassung gab, nach weiteren Methoden zu suchen.

II. 5 gr (1 Mol.) Campholsäurechlorid lässt man zu einem Gemisch von 3 gr (1 Mol.) Kaliumacetat (in wenig Wasser gelöst) und 2 gr (1 Mol.) Diäthylamin unter Eiskühlung hinzufliessen. Nun wird noch eine halbe Stunde am Rückflusskühler auf dem Wasserbad erwärmt; darauf mit Wasser geschüttelt, mit verdünnter Salzsäure, nachher mit Sodalösung behandelt und zuletzt in Äther aufgenommen.

Bei 10 mm Hg und 135° destilliert eine schwach gelbgefärbte, ölige Flüssigkeit. — Ausbeute 3,3 gr = 56 %.

III. Zu 16 gr (2 Mol.) Diäthylamin liess man unter Eiskühlung 20 gr (1 Mol.) Säurechlorid zufliessen und erwärmte noch eine Stunde auf dem Wasserbad am Rückflusskühler. Das Kondensationsprodukt wird alsdann mit Wasser behandelt, in Äther aufgenommen und über geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet. Die Ausbeute beträgt 20 gr = 83 % der Theorie.

Das Diäthylamid wird nun noch durch Vakuumdestillation gereinigt.

Ölbad	Druck	Dampf	Bemerkungen
—160°	10 mm	102—134°	wenige Tropfen
165°	10 mm	135°	Hauptmenge, Rückstand unbedeutend

Das reine Campholsäurediäthylamid ist vollkommen farblos, stellt eine ölige Flüssigkeit von angenehmem Geruch, aber bitterem Geschmack dar. Es ist unlöslich in Wasser, dagegen leicht mischbar mit Alkohol und Äther. — Sdp. 10 mm: 135°.

Analyse: 0,1810 gr Substanz ergaben 10,12 cm³ N bei 21° und 740 mm Hg
gefunden: 6,17 % N
berechnet für $C_{14}H_{27}ON$ Mol.-Gew. 225,2: 6,22 % N.

Das für die genannten Versuche verwendete Diäthylamin verdanke ich der Freundlichkeit der „Ciba", Gesellschaft für chemische Industrie in Basel.

Reduktionen.

Die Säuren wurden in Form ihrer Ester mit Natrium und Alkohol reduziert nach der Methode von *Bouveault-Blanc*[1]).

Reduktion des Camphoryliden-3-essigsäureäthylesters.

In einem Einliter-Dreihalskolben, der mit Rührwerk und Rückflusskühler versehen ist, löst man 40 gr Camphoryliden-essigsäureäthylester in 350 cm³ absolutem Alkohol. Das Ganze befindet sich auf einem Wasserbad und wird auf ca. 60° angewärmt. Nun gibt man durch das kurze Ansatzrohr 23 gr Natrium in kleinen Stücken in dem Masse hinzu, dass der Alkohol stets im Sieden bleibt, wobei beständig gerührt wird. Während dieser Operation wird die Flamme unter dem Wasserbad abgedreht. Ist alles Natrium eingetragen, so wird noch eine halbe Stunde erwärmt. Der anfänglich gelbe Kolbeninhalt färbt sich im Verlaufe der Reduktion orange bis dunkelbraun. Nun wird mit verdünnter Salzsäure die stark alkalische Flüssigkeit abgestumpft und mit Wasserdampf behandelt.

Der in Wasser unlösliche Teil (Schmieren) wird in Äther aufgenommen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des

[1]) *Weyl*, Methoden der organischen Chemie, Bd. II, 1, S. 172; *Läuger*, Diss. Basel 1919, Helv. **3**, 276 (1920).

Lösungsmittels wurde versucht, das Rohprodukt, das eine zähflüssige Masse bildet, im Vakuum zu destillieren:

Ölbad	Druck	Dampf	Bemerkungen
190°	11 mm	—163°	2 gr
195°	11 mm	164—165°	9 gr

Der so gereinigte Körper bleibt zunächst zähflüssig und wird erst nach längerem Stehenlassen im Vakuumexsikkator fest. Ausbeute 33 %.

Aus Alkohol umkristallisiert, bildet er grosse, farblose Tafeln vom Smp. 81°—82°. Um ihn vollkommen rein zu erhalten, wurde er noch aus Benzin kristallisiert und zeigte dann den Smp. 83°—83,5°.

Der wasserlösliche Teil wird auf ein kleines Volumen eingeengt, angesäuert, mit Äther extrahiert, getrocknet und ebenfalls im Vakuum destilliert.

Bei 11 mm Hg und 184°—186° gehen 11 gr unveränderte Camphorylidenessigsäure über[1]).

Reduktion des Camphoryl-3-essigsäureäthylesters.

In einen Zweiliter-Dreihalskolben, der mit Rührwerk und langem Kugelkühler versehen ist, bringt man eine Lösung von 40 gr Camphorylessigsäureäthylester in 375 cm^3 absolutem Alkohol. Die ganze Apparatur steht auf einem Wasserbad. Ist dieses schwach erwärmt, dann gibt man unter kräftigem Turbinieren 15,5 gr Natrium sukzessive durch das dritte Ansatzrohr hinzu. Der Kolbeninhalt gerät alsbald ins Sieden; wird die Reaktion zu heftig, was sich durch starkes Aufschäumen kundgibt, so löscht man die Flamme unter dem Wasserbad ab. Ist alles Natrium verbraucht, so wird noch eine halbe Stunde weitergerührt und erwärmt. Sollte die Masse zu dickflüssig werden, so wird mit etwas absolutem Alkohol verdünnt. Nachdem man sich ver-

[1]) *Werder*, 11,5 mm und 185—187°.

gewissert hat, dass keine Natriumkörnchen sich in der Lösung befinden, wird ganz vorsichtig Wasser durch den Kühler gegossen.

Zur Entfernung des überschüssigen Äthylalkohols wird nun mit Wasserdampf destilliert. Der wasserlösliche Teil wird zunächst mit verdünnter Salzsäure abgestumpft, darauf in Äther aufgenommen und über geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet. Destilliert man andern Tags das Lösungsmittel ab, so gewinnt man eine zähflüssige Masse. Nach zwei Tagen zeigen sich darin kleine Kristallisationszentren. Wird noch ein wenig ausgefroren, so wird das Reduktionsprodukt teigig und zuletzt fest. — Die Rohausbeute beträgt 9 gr = 33,2 %.

Aus Benzin umkristallisiert, erhält man farblose Kristalle vom Smp. 83°—84°.

Es ergibt sich nun durch den Vergleich der Schmelzpunkte, dass sowohl bei der Reduktion der Camphoryliden- als auch der Camphorylessigsäure dieselben Körper entstanden sind. (Smp. 83°—83,5°, resp. 84°.) Ein Mischschmelzpunkt der beiden Körper zeigt keinerlei Depression (Smp. 83°). — Endlich sei noch das Analysenresultat des reduzierten Esters als Beleg beigegeben.

Analyse: 0,1729 gr Substanz ergaben 0,4603 gr CO_2 und 0,1718 gr H_2O
berechnet für $C_{12}H_{22}O_2$ Mol.-Gew. 198,2: 72,66 % C, 11,19 % H
gefunden: 72,60 % C, 11,12 % H.

Es bleibt nun noch die beim Ausäthern abgetrennte wässerige Lösung zu untersuchen.

Diese wird auf ein kleines Volumen eingedampft, filtriert und mit konzentrierter reiner Salzsäure versetzt. Dabei fallen Schmieren aus. Diese lässt man einen Tag im Eisschrank stehen, um sie zum Erstarren zu bringen. Trotzdem dies teilweise erreicht wird, ist es doch angezeigter, noch in Äther aufzunehmen, um den Körper möglichst rein zu erhalten. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird er im Vakuum destilliert.

Ölbad	Druck	Dampf	Bemerkungen
215°	11 mm	173—179°	3 gr
220—225°	11 mm	185—191°	12,3 gr dickflüssige Masse, hellgelb

Die Fraktion 185°—191° wird beim Stehen im Eisschrank fest. Sie ist löslich in Soda und wird durch verdünnte Salzsäure wieder gefällt. Mit ziemlich konzentrierter Natronlauge entsteht ein Natriumsalz. Diese Tatsachen und der Siedepunkt deuten darauf hin, dass es sich um Camphorylessigsäure handelt. Folgender Versuch brachte die Bestätigung.

3 gr der eben erwähnten Fraktion wurden in einem Rundkölbchen mit Kühler und Chlorcalciumverschluss in 5 cm^3 Thionylchlorid gelöst; es trat bald Salzsäureentwicklung ein. Das Chlorierungsprodukt wird einige Stunden stehen gelassen und alsdann noch eine halbe Stunde bei einer Temperatur von 40° erwärmt. Tags darauf entfernte man das überschüssige Thionylchlorid ebenfalls bei 40° und Destillation im schlechten Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt.

Ölbad	Druck	Dampf	Bemerkungen
—165°	10 mm	—151°	wenige Tr.
170°	10 mm	151—152°	3 gr geringer schwarzer Rückstand

Das soeben erhaltene Säurechlorid (Sdp. 10 mm: 151° bis 152°) dürfte mit dem von *Werder* dargestellten identisch sein, da die Siedepunkte sich in guter Übereinstimmung befinden: Sdp. des *Werder*'schen Camphorylessigsäurechlorids unter 12 mm Druck: 152°—154°.

Mit dieser Identifizierung wollte ich mich jedoch noch nicht zufrieden geben und so wurde versucht, ein gut kristallisierbares Derivat zu erhalten; dieses fand sich in Form des Toluidids der Camphorylessigsäure. Zur Kontrolle wurde dieses Kondensationsprodukt dargestellt aus reiner, im Vakuum destillierter Säure, wobei die Schmelzpunkte der beiden Toluidide übereinstimmten. Die Angaben über die Darstellungsmethode und über Aussehen, Löslichkeit usw. finden sich im Kapitel „Säureamide" (S. 19f.).

8) Darstellung des Phenolesters der Camphoryl-3-essigsäure.

In einem Rundkolben werden 9,4 gr ($^1/_{10}$ Mol.) Phenol in 20 cm^3 natriumtrockenen Benzol gelöst. Der Kolben ist mit einem verzweigten Aufsatz versehen zur Aufnahme eines Kühlers mit $CaCl_2$-Verschluss einerseits und eines Tropftrichters anderseits. Die Apparatur steht auf einem Wasserbad. Durch den Tropftrichter werden 22,8 gr ($^1/_{10}$ Mol.) Camphorylessigsäurechlorid in langsamem Tempo zugegeben, nachdem man die Benzollösung vorgewärmt hat. Bald setzt eine kräftige Salzsäureentwicklung ein. Ist die Hauptreaktion vorüber, so wird die Erwärmung auf dem Wasserbad noch drei Stunden fortgesetzt. Um die letzten Spuren von Salzsäure zu entfernen, gibt man etwas calcinierte Soda in den Kolben. Darauf wird in einen Fraktionierkolben filtriert und bei einem schlechten Vakuum das Benzol verjagt. Der Rohester wird durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt.

Unter 11 mm Hg und 80° geht unverändertes Phenol (0,5 gr) über; dann steigt das Thermometer rasch und bei 216°—217° destillieren 26 gr (90 %) Phenolester.

Der Ester bildet eine schwach gelbgefärbte, schwerbewegliche und geruchlose Flüssigkeit von bitterem Geschmack.

Analyse: 0,2428 gr Substanz ergaben 0,6708 gr CO_2 und 0,1698 gr H_2O
berechnet für $C_{18}H_{22}O_3$ Mol.-Gew. 286,18: 75,48 % C, 7,75 % H
gefunden: 75,37 % C, 7,82 % H.

9) Reduktion des Phenolesters der Camphoryl-3-essigsäure.

I.

In einen Zweiliter-Dreihalskolben, der mit Rührwerk und Kugelkühler versehen ist, bringt man 23 gr Camphorylessigsäurephenolester, gelöst in 300 cm^3 absolutem Alkohol. Die Lösung wird auf dem Wasserbad auf 60° erwärmt und darauf mit der Reduktion begonnen. Man gibt 14 gr Natrium zu dünnen Scheiben zerschnitten in rascher Folge in den Kolben unter kräftigem Rühren. Dabei ist jedoch wie bei den früheren Versuchen darauf zu achten, dass die Reaktion nicht zu stürmisch

wird, insbesondere ist ein gar zu heftiges Aufschäumen der Masse zu verhindern. Ist alles Natrium zugegeben, so wird noch eine halbe Stunde weiter turbiniert und erwärmt. Sodann gibt man durch den Kühler sorgfältig Wasser zu und destilliert den überschüssigen Alkohol mit Wasserdampf ab. Die im Kolben zurückbleibende, stark alkalische Flüssigkeit wird mit verdünnter Salzsäure abgestumpft und dreimal mit Äther extrahiert. Der abgetrennte wässrige Teil wird nachher für sich behandelt.

Nach dem Trocknen über geglühtem Magnesiumsulfat und dem Abdestillieren des Äthers wird das Reduktionsprodukt durch Vakuumdestillation gereinigt. Zunächst gehen unter 10 mm Hg bei 80° 3 gr Phenol über, darauf steigt der Quecksilberfaden ziemlich rasch und bei einer Temperatur von 164°—165° destilliert eine zähflüssige Masse, die nach einiger Zeit fest wird (25,1 %).

Aus Benzin umkristallisiert, schmolz der Körper bei 83,5° bis 84°. Dieser Schmelzpunkt ist also identisch mit demjenigen der Verbindung, welche durch Reduktion des Äthylesters erhalten wurde (Smp. 83°—84°).

Die beim Ausäthern abgetrennte alkalische Lösung wird mit verdünnter Salzsäure kongosauer gemacht zur Ausfällung des Phenols; darauf mit Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und das abgeschiedene Phenol mit Wasserdampf abdestilliert. Die im Kolben befindliche Lösung wird auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und getrocknet.

Im Vakuum (10 mm Hg) destillieren zwischen 187°—188° 5 gr Camphorylessigsäure.

II.

Die recht unbefriedigende Ausbeute des soeben beschriebenen Versuches gab Veranlassung zu einer Modifikation der Darstellungsweise.

In einen Einliter-Dreihalskolben mit Kugelkühler und Rührwerk, der sich in einem Ölbad befindet, gibt man 14 gr in Scheiben geschnittenes Natrium. Hiezu lässt man bei einer Temperatur von 60°—70° 23 gr Phenolester in 100 cm^3 absolutem Alkohol durch einen Tropftrichter, der auf dem Kühler lose aufgesetzt

ist, hinzufliessen. Ist die Hauptreaktion vorüber, was man am Aufhören des Schäumens der Lösung erkennt, wird die Ölbadtemperatur auf 90°—110° erhöht und noch eine halbe bis eine Stunde weitergerührt. Nach Verlauf dieser Zeit sind auch die letzten Natriumpartikelchen verschwunden. Nach dem Erkalten der Masse wird der überschüssige Alkohol durch Wasserdampfdestillation entfernt. Die alkalische Lösung wird nun ausgeäthert und der wässrige Teil gesondert behandelt.

Nach dem Abdampfen des Äthers wird die zurückbleibende zähflüssige Masse in eine Schale gebracht und im Vakuumexsikkator über Nacht stehen gelassen. Am folgenden Morgen ist der Körper zu einem Kristallkuchen erstarrt. Trotzdem wird er zur vollkommenen Reinigung noch im Vakuum destilliert.

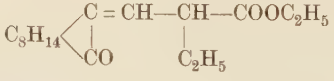
Man erhält 7,2 gr reines Reduktionsprodukt, was einer Ausbeute von 45,3 % entspricht.

Kristallisiert man nun aus Benzin um, so erhält man wieder den bei 83,5°—84° schmelzenden Körper, das Glykol.

Die vom Ätherauszug abgetrennte wässrige Lösung wird gleich behandelt wie bei dem Versuch I. Es erübrigt sich daher, auf eine nochmalige Beschreibung des Verfahrens einzutreten. Erwähnt sei nur, dass, entsprechend der höheren Ausbeute an Glykol, die Menge zurückgewonnener Camphorylessigsäure geringer ist.

Derivate des Methylencamphers.

Äthylester der Methylencampheräthylessigsäure.



25 gr Äthylacetessigester[1]) (Sdp. 11 mm: 78°) und 30 gr Methylencampherchlorid[2]) wurden in einem Einliter-Dreihalskolben vermischt, der mit Rührwerk, kleinem Kugelkühler und Tropftrichter versehen ist. Das Ganze befindet sich auf einem

[1]) *Conrad* und *Limpach*, Ann. **192**, 155 (1878).
[2]) *M. Iselin*, Diss. Basel 1916, Ber. **49**, 25 (1916).

Wasserbad. Dazu gibt man bei einer Temperatur von 80° durch den Tropftrichter 3,5 gr Natrium, in 60 cm³ absolutem Alkohol gelöst. Die anfangs gelbe Farbe des Gemisches schlägt im Verlaufe der Reaktion in dunkelrot um, unter Ausscheidung von Chlornatrium. Nach zweistündigem Erwärmen unter Rühren zeigt die Flüssigkeit beinahe neutrale Reaktion. Jetzt wird vom abgeschiedenen Kochsalz abdekantiert, der überschüssige Alkohol abdestilliert, mit wenig Wasser ersteres in Lösung gebracht, tüchtig mit Äther ausgeschüttelt und über geglühtem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rohester im Vakuum destilliert.

Ölbad	Druck	Dampf	Bemerkungen
95—100°	12 mm	80°	unver. Ester
100—140°	12 mm	112—120°	Chlorid
190—195°	12 mm	168—170°	Hauptmenge

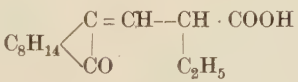
Vom Rückstand im Kolben soll bei der Darstellung des Methylencampherbenzylessigsäureäthylesters die Rede sein, da es sich auch in diesem Fall um dasselbe Nebenprodukt handelt.

Der gereinigte Ester stellt eine schwach gelbgefärbte, ölige, geruchlose Flüssigkeit von bitterem Geschmack dar. Er ist spezifisch etwas leichter als Wasser, ist darin unlöslich, leicht mischbar mit Äther, schwerer mit Alkohol. — Sdp. 12 mm: 169°.

Analyse: 0,1301 gr Substanz ergaben 0,3494 gr CO_2 und 0,1091 gr H_2O
berechnet für $C_{17}H_{26}O_3$ Mol.-Gew. 278,2: 73,32% C, 9,42% H
gefunden: 73,22% C, 9,38% H.

Verseifung des Esters.

10) Methylencampheräthylessigsäure.



a) Verseifen mit konzentrierter Salzsäure in der Kälte.

2 gr des Äthylesters wurden in einer Stöpselflasche mit 6 cm³ reiner, konzentrierter Salzsäure während drei Stunden

auf der Maschine geschüttelt. Es fand keine Einwirkung statt; es bildeten sich sofort wieder die Trennungsschichten: Ester-Salzsäure.

b) Verseifen des Esters mit 50proz. Schwefelsäure und Alkohol in der Wärme.

Man versetzt in einem kleinen Rundkölbchen, das mit einem Rückflusskühler versehen ist, 1 gr Ester mit 5 cm³ 50proz. Schwefelsäure. Dann erwärmt man und gibt soviel Alkohol hinzu, bis Lösung eingetreten ist. Im vorliegenden Fall waren hiefür 10 cm³ notwendig. Nach anderthalbstündigem Erwärmen wurde eine Probe gezogen. Die Verseifung war noch nicht beendet. Zunächst fügte man noch 5 cm³ Schwefelsäure und ebensoviel Alkohol hinzu und setzte das Erwärmen fort. Nach 2½ Stunden wurde der überschüssige Alkohol auf dem Wasserbad verjagt, mit Äther extrahiert und mit fein pulverisierter Kreide bis zur neutralen Reaktion durchgeschüttelt. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels hinterblieb eine dunkelbraun gefärbte Masse, die, weil sie noch viel unveränderten Ester enthielt, nicht zum Erstarren gebracht werden konnte.

c) Mit Schwefelsäure und Eisessig in der Wärme.

6 gr Ester wurden in einem Rundkolben (mit Rückflusskühler) mit 30 cm³ 50proz. Schwefelsäure versetzt und in der Wärme soviel Eisessig zugegeben, bis Lösung eintrat; es waren 40 cm³ notwendig. Nach dreistündigem Erwärmen wurde eine Probe gezogen; diese, mit Wasser versetzt, löste sich in Natronlauge auf; ausserdem konnte man den Geruch von Essigester wahrnehmen, so dass wahrscheinlich die Verseifung beendet war. Um die Essigsäure nach Möglichkeit zu entfernen, wurde das Verseifungsprodukt mit Wasserdampf destilliert. Den nicht flüchtigen Teil ätherte man aus und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels blieb eine dunkelbraune, dickflüssige Masse zurück. Rohausbeute 5,2 gr = 96,5 %.

Dieses unreine Produkt wurde zunächst einige Zeit im Vakuumexsikkator gelassen, und als es konsistenter war, auf Ton ge-

strichen. Nachdem auch durch Kochen mit Tierkohle das Aussehen nicht besser wurde, versuchte ich durch Überführung in das

Calcium-Salz

zum Ziele zu gelangen.

2,5 gr unreine Säure werden mit 200 cm^3 Wasser und 5 gr Calciumcarbonat während zwei Stunden gekocht. Verdampfendes Wasser wird von Zeit zu Zeit ersetzt. Darauf wird heiss filtriert und die Calciumsalzlösung auf ein kleines Volumen eingedampft und der Niederschlag abgesogen und getrocknet. Das Calciumsalz kristallisiert in kurzen, weissen Nadeln, die büschelförmig zusammengewachsen sind. Im Scheidetrichter wird dieser nun mit verdünnter Salzsäure geschüttelt zur Überführung in die entsprechende Säure und zugleich mit Äther extrahiert. Nach dessen Abdestillieren wird die hinterbleibende, hellgelb gefärbte, sehr zähe Flüssigkeit im Vakuumexsikkator bald zu einer beinahe farblosen Kristallmasse.

Nach zweimaliger Kristallisation aus natriumtrockenem Benzin erhält man feine, seidenglänzende, weisse Nädelchen vom konstanten Smp. 118°.

d) Mit Salzsäure und Eisessig in der Wärme.

Das günstigste Resultat zeitigte die folgende Methode:

In einem Rundkölbchen gab man zu 5 gr Ester eine Mischung von 12,5 cm^3 reiner konzentrierter Salzsäure und 12,5 cm^3 Eisessig. Nun wurde unter Rückfluss während zwei Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Darauf kühlte man die Lösung ab und goss sie in ziemlich viel Eiswasser. Beim Stehen über Nacht im Eisschrank oder im Winter vor dem Fenster wurde das Verseifungsprodukt zu einer teigigen, hellgelben Masse. Das Eisessig-Salzsäuregemisch giesst man ab und löst die zurückbleibende rohe Säure in Äther auf und trocknet über geglühtem Magnesiumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Extraktionsmittels wird die zähflüssige Masse in eine Schale gebracht, noch einige Zeit auf dem Wasserbad gelassen, um auf diese Weise die letzten Spuren von Essigsäure zu verjagen, da diese erfahrungsgemäss für die Kristallisation hinderlich sind. Bringt man die Schale mit ihrem

Inhalt endlich noch ein bis zwei Tage in den Vakuumexsikkator, so ist nach Ablauf dieser Zeit die rohe Säure kristallinisch geworden.

Zur Reinigung wird das Rohprodukt wieder aus Benzin umkristallisiert; andere organische Lösungsmittel taugen nichts, da die Säure in Äther, Alkohol und Benzol äusserst leicht löslich ist. Auch beim Reinigen mit Benzin sind die Verluste nicht unbedeutend.

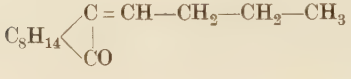
Eine Reindarstellung vermittelst Destillation ist unmöglich, wie andern Orts gezeigt werden wird.

Analyse: 0,1426 gr Substanz ergaben 0,4085 gr CO_2 und 0,1223 gr H_2O

berechnet für $C_{15}H_{22}O_3$ Mol.-Gew. 230,2: 78,20% C, 9,63% H.

gefunden: 78,13% C, 9,60% H.

11) Propylmethylencampher.



Es wurde weiter oben angedeutet, dass sich die Methylencampheressigsäure nicht unverändert destillieren lasse. Diese Tatsache bildet den Ausgangspunkt zur Darstellung des Propylmethylencamphers.

In einem kleinen Destillierkölbchen (15 cm^3 Inhalt) werden 2 gr Methylencampheräthylessigsäure geschmolzen. Darauf wird das Vakuum hergestellt und im Ölbad weiter erhitzt. Bei 125° fing die geschmolzene Säure zu schäumen an, es entwickelte sich CO_2 und das Vakuum wurde schlechter. Bei weiterem Erwärmen ging unter 12 mm Hg und 130°—131° ein schwach gelbgefärbtes Öl über. Bei nochmaliger Destillation wurde der Propylmethylencampher in vorzüglicher Reinheit und beinahe quantitativer Ausbeute erhalten.

Das reine Produkt stellt ein angenehm campherartig riechendes, schwach gelbgefärbtes, dünnflüssiges Öl dar.

Zur optischen Untersuchung wurde ein zweimal destilliertes Präparat verwendet. Die *Polarisation* ergab folgende Werte:

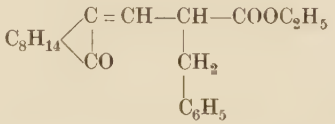
In Substanz	Licht	C	D	Hg	F	$\frac{[\alpha]_F}{[\alpha]_C}$	$[\alpha]_F - [\alpha]_C$
Rohr = 1/2 dm	α_λ	33,62	44,47	55,0	79,12	—	—
$d_4^{20} = 0.9389$	$[\alpha]_\lambda^{20}$	71,61	94,58	117,13	168,54	2,35	96,93
	$[M]_\lambda$	147,65	195,0	241,51	408,27	—	

Analyse: 0,1575 gr Substanz ergaben 0,4700 gr CO_2 und 0,1510 gr H_2O

berechnet für $C_{14}H_{22}O$ Mol.-Gew. 206,2: 81,48 % C, 10,76 % H

gefunden: 81,41 % C, 10,73 % H.

Äthylester der Benzylmethylencampheressigsäure.



Dieser Ester wird dargestellt mit Methylencampherchlorid und Benzylacetessigsäureäthylester bei Gegenwart von Natriumalkoholat. Für Benzylacetessigester war eine Vorschrift vorhanden[1]), doch erreichte ich trotz mehrfachen Versuchen die darin erwähnte Ausbeute nie. Aus 31,8 gr Benzylchlorid wurden nur 33 gr Benzylacetessigester gewonnen, gegenüber 49 gr nach den Angaben des erwähnten Autors.

45 gr durch Vakuumdestillation gereinigter Benzylacetessigester und 40 gr Methylencampherchlorid wurden in einem Einliter-Dreihalskolben vermischt und dazu bei Wasserbadtemperatur unter Rühren eine Lösung von 4,7 gr Natrium in 100 cm^3 absolutem Alkohol zugetropft. Nach drei Stunden war die Reaktion beendet; die Lösung reagierte beinahe neutral, war tiefrot gefärbt und es hatte sich eine reichliche Menge Kochsalz ausgeschieden. Der überschüssige Alkohol wurde abdestilliert, das Chlornatrium in wenig Wasser gelöst, ausgeäthert, getrocknet und durch Vakuumdestillation fraktioniert. Zunächst gingen Essigester, unverändertes Methylencampherchlorid und Benzylacetessigester über, dann destillierte unter 12 mm Hg und einer

[1]) *Leuchs*, Ber. **44**, 1510 (1911).

Temperatur von 226°—228° der Ester konstant. Er bildet eine gelbe, konsistente Flüssigkeit von aromatischem Geruch. Auch bei nochmaliger Destillation verliert er die gelbe Farbe nicht.

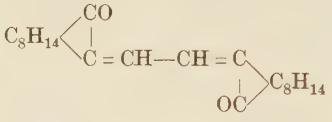
Analyse: 0,1798 gr Substanz ergaben 0,5109 gr CO_2 und 0,1326 gr H_2O
berechnet für $C_{22}H_{28}O_3$ Mol.-Gew. 340,2: 77,60% C, 8,29% H
gefunden: 77,49% C, 8,25% H.

Die bei der Darstellung der soeben beschriebenen Ester erhaltenen

Rückstände

erwiesen sich bei genauer Prüfung als identisch. Sie sind beide schwer löslich in Äther und Alkohol, etwas leichter in Eisessig.

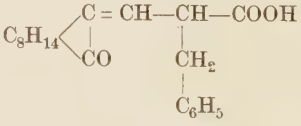
Der dunkelbraune Kolbenrückstand, der bei gewöhnlicher Temperatur ein festes Harz bildet, wurde tüchtig mit Eisessig behandelt. Dadurch erhielt man einen intensiv gelben Körper, der aus siedendem Eisessig umkristallisiert, gelbe Nadeln zeigte und bei 282° schmolz. Dieser Schmelzpunkt, sowie das Aussehen weisen darauf hin, dass es sich um Dicamphoäthandien[1])



handeln muss.

12) Verseifen des Esters.

(Bildung der Methylencampherbenzylessigsäure.)



a) Mit konzentrierter Salzsäure in der Kälte.

20 gr Ester versetzte man in einer Stöpselflasche mit 50 cm³ reiner konzentrierter Salzsäure und schüttelte während acht Stunden auf der Maschine. Die beiden Schichten Ester-Säure blieben bestehen; eine Lösung trat nicht ein. Nun wird in Äther

[1]) *Akermann*, Diss. Basel 1919, Helv. **2**, 228 (1919).

aufgenommen, mit Sodalösung behandelt und diese mit verdünnter Salzsäure versetzt; es fällt nichts aus. Der Ätherauszug wurde getrocknet und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum destilliert. Es ging nur unveränderter Ester über. Eine Verseifung hatte nicht stattgefunden.

b) Mit konzentrierter Salzsäure und Eisessig in der Wärme.

20 gr Ester versetzt man mit einer Mischung von 100 cm^3 Eisessig und 50 cm^3 reiner konzentrierter Salzsäure. Nach vierstündigem Erwärmen am Rückflusskühler auf dem Wasserbad entnimmt man eine Probe. Diese giesst man in etwas Wasser und gibt Sodalösung (20 %) hinzu. Der halbfeste Körper löst sich darin glatt auf; die Verseifung darf als beendet betrachtet werden. Die gesamte Lösung wird nun in viel Eiswasser (ungefähr ½—1 Liter) gegossen. Die Säure scheidet sich anfangs ölig ab, wird aber beim Stehen im Eisschrank fest. Ist dies der Fall, so dekantiert man die saure Flüssigkeit ab und löst die zurückgehaltene Säure in Äther auf und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bringt man die noch zähflüssige Masse in eine Schale auf das Wasserbad zur Entfernung der die Kristallisation beeinträchtigenden Essigsäure. Lässt man noch einen halben Tag im Vakuumexsikkator stehen, so geht das Rohprodukt in eine durchsichtige, hellbraune gelatinöse Masse über. Reibt man diese vorsichtig mit Benzin an, so bildet sich allmählich daraus ein weisses, feinkristallines Pulver. Bei nochmaliger Kristallisation bildet die Säure weisse, seidenglänzende Büschel vom Smp. 127°.

Die Reinigung des Rohproduktes durch Überführung in das Natriumsalz ist wegen dessen Schwerlöslichkeit nicht anwendbar, im Gegensatz zur Methylencampheressigsäure[1]).

Methylencampherbenzylessigsäure ist sehr leicht löslich in Äther, Alkohol und Benzol, schwerer in Benzin.

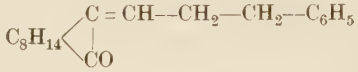
Analyse: 0,1430 gr Substanz ergaben 0,4092 gr CO_2 und 0,0998 gr H_2O

berechnet für $C_{20}H_{24}O_3$ Mol.-Gew. 312,2: 77,88 % C, 7,75 % H

gefunden: 78,04 % C, 7,81 % H.

[1]) *E. Burckhardt,* Diss. Basel 1916, Ber. **49**, 2547 (1916).

13) Phenyläthylmethylencampher.



Auch die Methylencampherbenzylessigsäure spaltet bei der Destillation im Vakuum CO_2 ab und geht in das entsprechende Derivat des Methylencamphers über.

In einem kleinen Destillierkolben schmilzt man 5 gr Säure (sie braucht nicht vollkommen rein zu sein); darauf setzt man das Vakuum an und erhitzt im Luftbad. Bei 160° fängt die Masse an aufzuschäumen, zugleich verschlechtert sich das Vakuum und Dämpfe erfüllen die Apparatur. Bei weiterem Erhitzen geht unter 12 mm Hg und einer Temperatur von 204°—206° ein ziemlich dickflüssiges, gelblich gefärbtes Öl über, das nach nochmaliger Destillation vollkommen rein ist. Die Ausbeute ist beinahe quantitativ.

Phenyläthylmethylencampher ist nicht mischbar mit Wasser, dagegen löslich in Äther, Alkohol und Benzol.

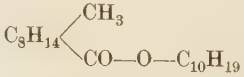
Analyse: 0,0898 gr Substanz ergaben 0,2802 gr CO_2 und 0,0729 gr H_2O
berechnet für $C_{19}H_{24}O$ Mol.-Gew. 268,2: 85,01 % C, 9,02 % H
gefunden: 85,11 % C, 9,09 % H.

Für die optische Untersuchung wurde ein zweimal destilliertes Präparat verwendet.

Die *Polarisation* ergab folgendes Resultat:

In Substanz	Licht	C	D	Hg	F	$\frac{[\alpha]_F}{[\alpha]_C}$	$[\alpha]_F$-$[\alpha]_C$
Rohr = ½ dm	α_λ	48,4	64,12	79,5	114,51	—	—
d^{20}_4 = 1.0104	$[\alpha]^{20}_\lambda$	95,81	126,92	157,35	226,66	2,36	130,85
	$[M]_\lambda$	256,94	340,38	422,04	607,89	—	—

14) Campholsäurementhylester.



In einem Erlenmeyerkölbchen werden 15,6 gr (1 Mol.) Menthol in 7,9 gr (1 Mol.) Pyridin gelöst. Hiezu gibt man

tropfenweise 18,8 gr (1 Mol.) Campholsäurechlorid. Darauf erwärmt man noch eine Stunde auf dem Wasserbad. Zur Entfernung des überschüssigen Menthols wird das Reaktionsgemisch mit Wasserdampf destilliert, und zwar so lange, bis der Mentholgeruch nicht mehr wahrnehmbar ist. Den nicht flüchtigen Teil äthert man nach dem Erkalten aus und trocknet über geglühtem Magnesiumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt ein noch etwas gelb gefärbter Körper, der sich leicht auf Ton trocknen lässt.

Das Rohprodukt reinigt man durch Umkristallisieren aus Alkohol. Der reine Menthylester bildet grosse, farblose Säulen vom Smp. 50°. Er ist unlöslich in Wasser, leicht in Äther und Benzol, etwas schwerer in Alkohol.

Analyse: 0,1656 gr Substanz ergaben 0,4732 gr CO_2 und 0,1710 gr H_2O

berechnet für $C_{20}H_{36}O_2$ Mol.-Gew. 308,4: 77,85% C, 11,76% H

gefunden: 77,95% C, 11,58% H.

Polarisation in Benzollösung:

	Licht	C	D	Hg	F	$\frac{[\alpha]_F}{[\alpha]_C}$	$[\alpha]_F$-$[\alpha]_C$
Rohr = 1 dm	α_λ	2,25	2,83	3,43	4,34	—	—
d_4^{20} = 0.8821	$[\alpha]_\lambda^{20}$	25,88	32,62	39,43	49,94	1,91	24,06
p = 9,85	$[M]_\lambda$	79,79	100,57	121,57	153,98	—	—

$\lambda_\alpha = 693{,}6\ \mu\mu$ $\qquad$ $\lambda_0^2 = 0{,}03541.$

Zusammenstellung der Resultate.

Neu dargestellt und beschrieben wurden folgende Verbindungen:

1. Camphoryliden-3-essigsäureamid.
2. Camphoryliden-3-essigsäurediäthylamid.
3. Camphoryliden-3-acetylharnstoff.
4. Camphoryl-3-essigsäureamid.
5. Camphoryl-3-essigsäurediäthylamid.
6. Camphoryl-3-essigsäure-p-toluidid.
7. Campholsäurediäthylamid.
8. Camphoryl-3-essigsäurephenolester.
9. „Glykol“ $C_8H_{14}\begin{cases}CH—CH_2—CH_2OH\\ |\\ CHOH\end{cases}$
10. Methylencampheräthylessigsäure
    a) Äthylester der Methylencampheräthylessigsäure.
11. Propylmethylencampher.
12. Methylencampherbenzylessigsäure.
    a) Äthylester der Methylencampherbenzylessigsäure.
13. Phenyläthylmethylencampher.
14. Campholsäurementhylester.

Curriculum vitae.

Am 9. Juni 1894 wurde ich, Hans Rudolf Burckhardt, geboren als Sohn des Albert Burckhardt, Regierungsrat, von Basel und seiner Gattin Elisabeth geb. Finsler. Ich besuchte die Primarschule, das untere Gymnasium und die obere Realschule meiner Vaterstadt und bestand im Herbst 1914 die Maturität.

Nachher studierte ich Chemie an der Universität Basel. Im Frühjahr 1917 bestand ich das Vorexamen in anorganischer, Ende Sommersemester 1918 in organischer Chemie. Während des Wintersemesters 1917/18 durfte ich in der Vorlesung über organische Experimentalchemie assistieren. Im Dezember 1918 begann ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Rupe die vorliegende Arbeit und konnte sie im Februar 1921 abschliessen.

Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Prof. Rupe für die mannigfachen Ratschläge und Anregungen, die mir als Vorlesungsassistent und während der Ausarbeitung meiner Dissertation zuteil geworden sind, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten:

A. L. Bernoulli, E. Bernoulli, J. Clark, Fr. Fichter, A. Hagenbach, H. Kreis, H. Preiswerk, P. Ruggli, H. Rupe, C. Schmidt, H. Veillon, H. Zickendraht.

Allen meinen Lehrern mein bleibender Dank!